



⑫ **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑲ Numéro de dépôt : **91402611.7**

⑤① Int. Cl.⁵ : **C07F 17/02**

⑳ Date de dépôt : **01.10.91**

③① Priorité : **03.10.90 FR 9012157**

④③ Date de publication de la demande :
08.04.92 Bulletin 92/15

⑧④ Etats contractants désignés :
DE GB IT NL SE

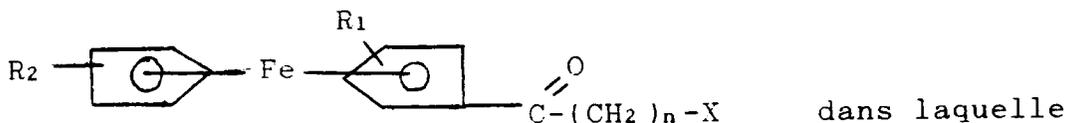
⑦① Demandeur : **SOCIETE NATIONALE DES
POUDRES ET EXPLOSIFS**
12, quai Henri IV
F-75181 Paris Cédex 04 (FR)

⑦② Inventeur : **Caubere, Paul**
11, rue de Serre
F-54000 Nancy (FR)
Inventeur : **Fort, Yves**
7, Square de Liège Résidence Montet Octroi
F-54500 Vandoeuvre les Nancy (FR)
Inventeur : **Gautier, Jean-Claude**
1, rue Brossolette
F-94480 Ablon sur Seine (FR)
Inventeur : **Mondet, Jean-Claude**
8, Domaine du Guichet
F-91710 Vert le Petit (FR)

⑦④ Mandataire : **Pech, Bernard et al**
SNPE - Service Propriété Industrielle 12, Quai
Henri IV
F-75181 Paris Cédex 04 (FR)

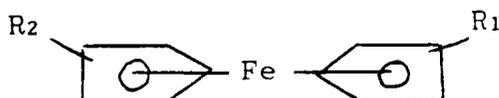
⑤④ **Procédé de synthèse de monohalogénoalcanoylferrocènes.**

⑤⑦ La présente invention concerne un procédé de synthèse de monohalopénoalcanoylferrocènes de formule (I)



dans laquelle X = Cl, Br, $2 \leq n \leq 7$, R₁ et R₂ = H, chaîne alkyle C₁-C₈

On fait réagir à une température $-5^\circ\text{C} < \theta_r < +15^\circ\text{C}$, en présence de AlCl₃, un dérivé ferrocénique de formule (II)



avec un halogène ou l'anhydride de l'acide HOOC-(CH₂)_n-X.

Une solution acylante, obtenue par mélange dans CH₂Cl₂ de AlCl₃ et de l'halogénure ou l'anhydride d'acide, dont la température θ_a est telle que $5^\circ\text{C} \leq \theta_r - \theta_a \leq 15^\circ\text{C}$, est progressivement additionnée à une solution du dérivé ferrocénique (II) dans CH₂Cl₂. Le rapport molaire entre l'halogénure ou l'anhydride d'acide et le dérivé ferrocénique est compris entre 0,99 et 1,01 et celui entre AlCl₃ et le dérivé ferrocénique compris entre 1,05 et 1,11.

Ce procédé permet d'isoler un produit brut de synthèse avec un rendement et une pureté élevés.

La présente invention concerne les monohalogénoalcanoylferrocènes, et plus particulièrement le chloro-4 butyroylferrocène. Elle a pour objet un nouveau procédé de synthèse de ces composés qui sont notamment des intermédiaires de synthèse dans des domaines aussi divers que la pharmacie et l'autopropulsion.

Le brevet français FR 2.259 598 décrit par exemple le chloro-4 butyroylferrocène, le chloropropionylferrocène, le chloroacétylferrocène, le bromopentanoylferrocène et le bromohexanoylferrocène comme intermédiaires de synthèse de dérivés ferrocéniques utilisés comme médicaments, en particulier comme agents hématiques.

Dans le domaine de l'autopropulsion les monohalogénoalcanoylferrocènes sont des intermédiaires de synthèse notamment de composés silylferrocéniques, utilisés par exemple comme catalyseur de combustion. Les brevets FR 2.567 890 et FR 2.567 895, dont la Demanderesse est titulaire, décrivent par exemple et respectivement des composés silylferrocéniques et des polymères à insaturations éthyléniques comportant des groupements silylferrocènes utilisés dans ce but.

Toutefois l'utilisation de monohalogénoalcanoylferrocènes comme intermédiaires dans la synthèse de ces dérivés silylferrocéniques est actuellement très limitée du fait de la présence, en quantité relativement importante, de ferrocène et de di (monohalogénoalcanoyl)-1,1' ferrocène comme impuretés dans les monohalogénoalcanoylferrocènes bruts de synthèse obtenus selon le procédé classique "Friedel et Crafts" à partir de ferrocène et d'un halogénure ou anhydride d'acide carboxylique. Or le ferrocène résiduel a tendance à se sublimer puis à se déposer sur toutes les parois froides (pièges, canalisations...) au cours des étapes ultérieures et la présence de di (monohalogénoalcanoyl)-1,1' ferrocène conduit à des polymères ferrocéniques de mauvaise qualité du fait de sa difonctionnalité qui entraîne une réticulation inopportune.

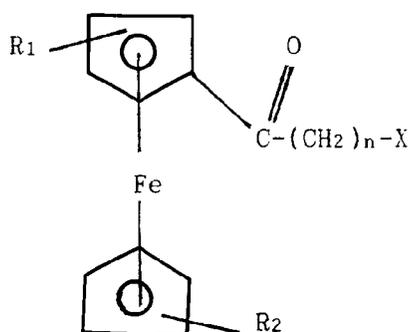
Il est par ailleurs très difficile et coûteux de purifier les monohalogénoalcanoylferrocènes bruts de synthèse obtenus après filtration du catalyseur et évaporation du solvant.

L'homme du métier est donc à la recherche d'un perfectionnement au procédé "Friedel et Crafts" précité, permettant d'obtenir, avec un rendement très élevé, un monohalogénoalcanoylferrocène brut de synthèse ayant une pureté très élevée et contenant notamment, en poids, moins de 3 % environ de di (monohalogénoalcanoyl)-1,1' ferrocène et moins de 3 % environ de ferrocène.

Les brevets français FR 2.352 825 et FR 2.352 826 décrivent la synthèse respectivement de 3,5,5-triméthylhexanoylferrocène et de cycloalcénopylferrocènes, selon la méthode "Friedel et Crafts" par réaction du ferrocène avec un chlorure d'acide, en milieu CH_2Cl_2 et en présence d' AlCl_3 comme catalyseur. Selon une variante, on verse goutte à goutte, dans une solution de ferrocène dans CH_2Cl_2 , un mélange de chlorure d'acide et d' AlCl_3 dans le CH_2Cl_2 . La température de réaction est 15°C et le chlorure d'acide et AlCl_3 sont présents en même quantité molaire (110 % molaire par rapport au ferrocène). Le produit brut de synthèse ainsi obtenu est impur et fait l'objet d'un traitement relativement complexe de cristallisation puis lavages au méthanol, puis de récupération à partir du méthanol de lavage pour obtenir un produit pur avec un bon rendement.

La Demanderesse a découvert que, de façon inattendue, on obtenait un produit brut de synthèse, ayant une pureté en général voisine de 95 %, contenant moins de 3 % de ferrocène et moins de 3 % de di (monohalogénoalcanoyl)-1,1' ferrocène avec un rendement en général de l'ordre ou supérieur à 90 %, par combinaison de conditions opératoires bien précises, notamment en ce qui concerne la température, la concentration et la quantité des réactifs.

Le procédé selon l'invention de synthèse de monohalogénoalcanoylferrocènes de formule générale (I)



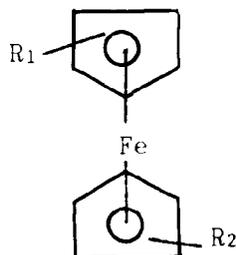
dans laquelle

X représente le chlore ou le brome, de préférence le chlore, n est un nombre entier tel que $2 \leq n \leq 7$, de préférence tel que $3 \leq n \leq 7$, et plus particulièrement $n=3$,

R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou une chaîne alkyle comportant 1 à 8 atomes de carbone, est caractérisé en ce qu'on fait réagir, à une température θ , comprise entre -5°C et $+15^\circ\text{C}$, de préfé-

rence voisine de 0°C, en présence de chlorure d'aluminium comme catalyseur, un dérivé ferrocénique de formule générale (II)

5



10

dans laquelle R_1 et R_2 ont la signification précitée, avec un halogénure ou l'anhydride, de préférence le chlorure, d'un acide de formule générale (III) $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{-X}$, X et n ayant la signification précitée.

15

Pour mettre en oeuvre cette réaction on prépare tout d'abord une solution acylante par mélange, dans le chlorure de méthylène, de AlCl_3 et de l'halogénure ou l'anhydride de l'acide (III). La température θ_a de cette solution acylante est inférieure à θ_r , de façon telle que $5^\circ\text{C} \leq \theta_r - \theta_a \leq 15^\circ\text{C}$.

La concentration de l'halogénure ou l'anhydride d'acide est de préférence supérieure à 0,9 M.

20

Cette solution acylante est progressivement additionnée à une solution de concentration de préférence comprise entre 0,25 et 0,6M, par exemple voisine de 0,5 M, du dérivé ferrocénique (II) dans le chlorure de méthylène.

Le rapport molaire entre l'halogénure ou l'anhydride de l'acide (III) et le dérivé ferrocénique (II) est compris entre 0,99 et 1,01 et le rapport molaire entre le chlorure d'aluminium et le dérivé ferrocénique (II) est compris

25

entre 1,05 et 1,11, de préférence voisin de 1,10. On hydrolyse ensuite le milieu réactionnel pour récupérer une phase organique puis on récupère le produit de formule (I) recherché par filtration de cette phase organique pour éliminer le chlorure d'aluminium en suspension puis évaporation du chlorure de méthylène, par exemple sous vide partiel et/ou léger chauffage.

De façon préférée, R_1 et R_2 , identiques ou différents, représentent l'hydrogène, une chaîne méthyle ou une chaîne éthyle. De façon particulièrement préférée, R_1 et R_2 représentent l'hydrogène. Selon cette dernière variante, on préfère notamment le chloro-4 butyroylferrocène pour lequel X représente le chlore et $n=3$.

30

Selon une autre variante préférée du procédé selon l'invention $\theta_r - \theta_a$ est voisin de 10°C .

En général la durée d'addition de la solution acylante est comprise entre 0,5h et 5h, de préférence comprise entre 1h et 3h.

35

Par ailleurs, la Demanderesse a découvert que lorsque la solution du dérivé ferrocénique (II) dans CH_2Cl_2 contient également un sel cérique, notamment un halogénure et plus particulièrement le chlorure, on diminuait considérablement la teneur en ferrocène résiduel et qu'on pouvait ainsi, sans perte de rendement, obtenir un produit brut de réaction ayant une pureté voisine de 98 %. Le résultat est particulièrement inattendu du fait que les sels cériques, tout comme le ferrocène, sont réducteurs, et n'a pas trouvé d'explication.

40

De façon préférée, le sel cérique est présent entre 1 et 15 % en mole par rapport au dérivé ferrocénique (II).

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention et les avantages quelle procure.

Exemples 1 à 4 : Synthèse selon l'invention du chloro-4 butyroylferrocène.

45

Exemple 1 :

a) préparation de la solution acylante

50

Dans un réacteur muni d'un réfrigérant, d'une ampoule de coulée et d'un thermomètre, on met 7,37 g (55 mmol) de AlCl_3 en suspension dans 20 ml de CH_2Cl_2 , à température ambiante (20°C environ) et sous atmosphère d'azote.

On ajoute ensuite, goutte à goutte par l'intermédiaire de l'ampoule de coulée, en 30 min environ, une solution de 7,05 g (50 mmol) du chlorure de l'acide chloro-4 butyrique dans 20 ml de CH_2Cl_2 .

55

On agite la suspension durant 2 h à température ambiante.

Après cette période tout le chlorure d'aluminium est dissous et la solution obtenue, de couleur jaune clair, est limpide.

b) Addition de la solution acylante sur le ferrocène

On additionne progressivement, par l'intermédiaire d'une ligne de transfert reliée à une pompe, la solution acylante préalablement refroidie à $\theta_a = -10^\circ\text{C}$, dans un réacteur sous azote contenant 9,30 g de ferrocène (50 mmol) en solution dans 120 ml de CH_2Cl_2 , à 0°C (θ_r). La durée d'addition de la solution acylante est de 2,5 h. On laisse ensuite le milieu réactionnel revenir à la température ambiante.

c) Hydrolyse et récupération du produit brut

On coule ensuite le milieu réactionnel sur 500 g de glace. On recueille la phase organique puis on extrait 2 fois la phase aqueuse par 150 ml de CH_2Cl_2 . On regroupe les phases organiques. On les lave 2 fois par une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 puis on les sèche sur MgSO_4 .

Après filtration puis évaporation du chlorure de méthylène, on a obtenu du chloro-4 butyroylferrocène brut de synthèse avec un rendement de 93,8 % par rapport au ferrocène de départ.

Ce chloro-4 butyroylferrocène brut isolé a une pureté de 96 % et contient en poids 2 % de ferrocène et 2 % de di (chloro-4 butyroyl)-1,1' ferrocène (dosages réalisés par chromatographie en phase gazeuse et par chromatographie liquide haute pression)

Exemple 2 :

On opère de la même façon que pour l'exemple 1 mais la solution de ferrocène dans le chlorure de méthylène contient 1,23 g de chlorure céreux (5 mmol).

On obtient le chloro-4 butyroylferrocène brut avec un rendement de 93,2 %. Sa pureté est de 97,7 % et il contient en poids 0,4 % de ferrocène et 1,9 % de di (chloro-4 butyroyl)-1,1' ferrocène.

Exemples 3 et 4 :

On opère de la même façon que pour l'exemple 1 mais on utilise 52,5 mmol de AlCl_3 pour l'exemple 3 et 54 mmol de AlCl_3 pour l'exemple 4 au lieu de 55 mmol.

Le chloro-4 butyroylferrocène brut isolé contient 2,5 % de ferrocène et 2,2 % de di (chloro-4 butyroyl)-1,1' ferrocène pour l'exemple 3 (pureté 95,3 %) et 3,4 % de ferrocène et 2,7 % de di (chloro-4 butyroyl)-1,1' ferrocène pour l'exemple 4 (pureté 94 %).

Les rendements sont respectivement de 91 % et 89 %.

Exemples 5 à 13 : Synthèse de chloro-4 butyroylferrocène. Essais comparatifs.

Ces essais comparatifs ne font pas partie de l'invention et ont pour but de montrer que la sélection de paramètres selon l'invention n'est pas arbitraire et qu'elle est nécessaire pour procurer l'effet technique permettant de résoudre le problème précité.

Exemples comparatifs 5 à 9 : Influence de la quantité de AlCl_3 et du chlorure d'acide par rapport au ferrocène.

On opère de la même façon que pour l'exemple 1 selon l'invention mais en modifiant les quantités d' AlCl_3 et/ou du chlorure d'acide, de façon à obtenir les rapports molaires suivants Ferrocène/chlorure d'acide/ AlCl_3 respectivement :

exemple 5 : 1,00/1,00/1,12

exemple 6 : 1,00/1,00/1,15

exemple 7 : 1,00/0,90/1,10

exemple 8 : 1,00/0,95/1,045

exemple 9 : 1,00/1,10/1,20

Le rendement et la pureté du chloro-4 butyroylferrocène brut isolé sont précisés au tableau 2 suivant pour chacun de ces exemples, comparativement à l'exemple 1 selon l'invention.

	EX	RENDEMENT (%)	PURETE (% EN POIDS)	FERROCENE RESIDUEL (% EN POIDS)	DI (CHLORO-4BUTYROYL)- 1,1'FERROCENE RESIDUEL (% EN POIDS)
5					
	1	93,8	96	2,0	2,0
10					
	5	85,4	91	4,3	4,6
15					
	6	84,1	88,5	4,6	6,8
	7	93,6	90,3	8,4	1,3
20					
	8	87,6	92,5	6,1	1,4
25					
	9	77,9	85	0,8	14,1

30 Exemples comparatifs 10 à 13 : Influence de la température θ_r de réaction et/ou de la température θ_a de la solution acylante

On opère de la même façon que pour l'exemple 1 selon l'invention mais en modifiant θ_r et/ou θ_a de la façon suivante :

35 exemple 10 : $\theta_r = \theta_a =$ température ambiante, voisine de 20°C

exemple 11 : $\theta_r = \theta_a = 12 - 15$ °C

exemple 12 : $\theta_a = 0$ °C

exemple 13 : $\theta_a = -25$ °C

Le rendement et la pureté du chloro-4 butyroylferrocène brut isolé sont précisés au tableau 2 suivant pour chacun de ces exemples, comparativement à l'exemple 1 selon l'invention.

40

45

50

55

EX	RENDEMENT (%)	PURETE (% EN POIDS)	FERROCENE RESIDUEL (% EN POIDS)	BIS(CHLORO-4BUTYROYL) FERROCENE RESIDUEL (% EN POIDS)
1	93,8	96	2,0	2,0
10	84,3	90	3,0	7,0
11	85,1	90	4,0	6,1
12	86,1	92	4,0	4,0
13	85,1	93	7,1	0,0

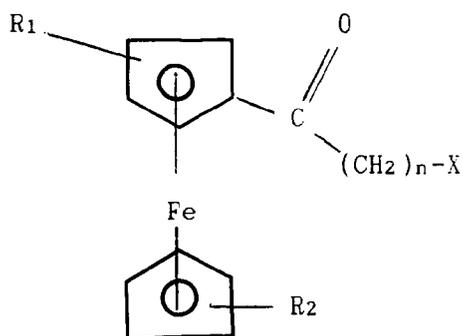
exemple 14 : Synthèse du chloro-4 butyroyl, éthylferrocène

On opère selon les conditions opératoires de l'exemple 1 en utilisant 50 mmol d'éthylferrocène au lieu de 50 mmol de ferrocène. On obtient un produit brut de synthèse constitué d'un mélange d'isomères du chloro-4 butyroyl, éthylferrocène.

Le produit brut, obtenu avec un rendement de 89 %, contient 1 % en poids d'éthylferrocène et 3 % en poids de di (chloro-4 butyroyl)-1,1' éthylferrocène.

Revendications

1- Procédé de synthèse de monohalogénoalcanoylferrocènes de formule générale (I)



dans laquelle

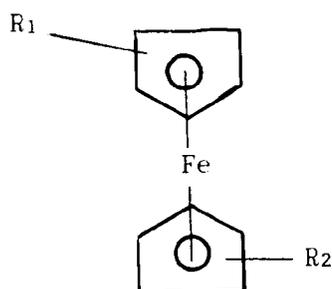
X représente le chlore ou le brome,

n est un nombre entier tel que $2 \leq n \leq 7$,

R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent l'hydrogène ou une chaîne alkyle comportant 1 à 8 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'on fait réagir, à une température θ_n , comprise entre -5°C et +15°C, en présence de chlorure d'aluminium comme catalyseur, un dérivé ferrocénique de formule générale (II)

5

10



dans laquelle R₁ et R₂ ont la signification précitée, avec un halogénure ou l'anhydride d'un acide de formule générale (III) HOOC-(CH₂)_n-X, X et n ayant la signification précitée, une solution acylante, obtenue par mélange dans le chlorure de méthylène de AlCl₃ et de l'halogénure ou l'anhydride d'acide (III) et dont la température θ_a, inférieure à θ_r, est telle que 5°C ≤ θ_r-θ_a ≤ 15°C, étant progressivement additionnée à une solution du dérivé ferrocénique (II) dans le chlorure de méthylène, le rapport molaire entre l'halogénure ou l'anhydride d'acide et le dérivé ferrocénique étant compris entre 0,99 et 1,01 et le rapport molaire entre le chlorure d'aluminium et le dérivé ferrocénique étant compris entre 1,05 et 1,11,

en ce qu'on hydrolyse ensuite le milieu réactionnel pour récupérer une phase organique, et en ce qu'on récupère le produit de formule (I) recherché par filtration de cette phase organique puis évaporation du chlorure de méthylène.

2- Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que la concentration de l'halogénure ou l'anhydride de l'acide (III) dans la solution acylante est supérieure à 0,9 M et en ce que la concentration du dérivé ferrocénique (II) dans CH₂Cl₂ est comprise entre 0,25 M et 0,6 M.

3- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2 caractérisé en ce que R₁ et R₂, identiques ou différents, représentent l'hydrogène, une chaîne méthyle ou une chaîne éthyle.

4- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que l'halogénure ou l'anhydride d'acide est un chlorure d'acide.

5- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que X représente le chlore.

6- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que R₁ et R₂ représentent l'hydrogène, X le chlore et en ce que n est égal à 3.

7- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la température de réaction est 0°C, le rapport molaire entre l'halogénure ou l'anhydride d'acide et le dérivé ferrocénique est de 1,00 et le rapport molaire entre le chlorure d'aluminium et le dérivé ferrocénique est de 1,10.

8- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la durée d'addition de la solution acylante est comprise entre 1h et 3h.

9- Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que la solution du dérivé ferrocénique (II) dans le chlorure de méthylène contient un sel cérique, de préférence le chlorure cérique.

10- Procédé selon la revendication 9 caractérisé en ce que le sel cérique est présent entre 1 à 15 % en mole par rapport au dérivé ferrocénique (II).

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 91 40 2611

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	DE-B-1 161 560 (ICI) * exemple 1; revendications 1,2 * ---	1	C 07 F 17/02
D,A	FR-A-2 352 825 (HOECHST) * exemple 1 * ---	1	
D,A	FR-A-2 352 826 (HOECHST) * exemple 4 * -----	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 F 17/00 C 07 F 17/02
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche BERLIN		Date d'achèvement de la recherche 04-12-1991	Examineur KAPTEYN H G
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1503 03.82 (P0402)